Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn

Die pharmakologische Gehaltsbestimmung von Strophanthinlösungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 30. Mai von

Hans Fasching
aus München

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn

Die pharmakologische Gehaltsbestimmung von Strophanthinlösungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 30. Mai von

Hans Fasching
aus München

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Herr Professor Dr. Führer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
Band 156

Herrn Professor Fühner

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548917_0059

Gelegentlich seiner Untersuchungen in dem bekannten Strophanthin-Giftmordprozeß Dr. Richter wollte Prof. Führer[1]) eine im Handel in Ampullen befindliche Strophanthinlösung, die 1 mg im Kubikzentimeter enthalten sollte, als Vergleichungssubstanz verwenden, wobei er eine auffällig schwache Wirkung im Versuch am Grasfrosch beobachtete. Es ergab sich, daß die Wirksamkeit der Lösung nur $^1/_2$ mg Strophanthin entsprach. Diese Beobachtung und weiter die Klage eines Arztes, daß längere Zeit aufbewahrte Strophanthinampullen an Wirkung zu verlieren scheinen, gaben die äußere Veranlassung zu der vorliegenden Untersuchung, welche mit Unterstützung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft und des Reichsministeriums des Innern ausgeführt wurde und über die Prof. Führer[2]) schon an anderer Stelle kurz berichtet hat.

Meine Aufgabe bestand darin, in erster Linie die brauchbarste Methode der quantitativen Bestimmung des Strophanthins am Frosch aufzusuchen. Mit ihr sollten dann eine Anzahl Strophanthinlösungen des Handels auf ihren Gehalt geprüft werden.

Unsere Versuche führten zu dem Ergebnis, daß sich zu dieser Bestimmung am besten das isolierte Herz des Grasfrosches eignet.

---

1) H. Führer, Sammlung von Vergiftungsfällen 1930, Bd. 1, S. 3 (A 2) und Dtsch. med. Wochenschr. 1929, S. 1408.

2) Derselbe, Dtsch. med. Wochenschr. 1930, S. 1727.

Die Prüfungen am isolierten Froschherzen wurden ausgeführt in der bekannten Straub-Führerschen Versuchsanordnung[1]). Nachstehend eine Kurve, die unsere Aufschreibungsart auf dem Kymographion zeigt. Bei der Pfeilmarkierung wurde in das vorher kräftig und regelmäßig schlagende Herz g-Strophanthinlösung 1:200000 eingebracht, bei schnellem Lauf wiederholt arretiert. Nach 11 Minuten trat vollkommener systolischer Stillstand ein.

Kurve 1. Rana temporaria. Isoliertes Herz. g-Strophanthin 1:200000. Stillstand in 11 Minuten.

Wie allen Testversuchen am lebenden Objekt, haften auch diesen Prüfungen eine Reihe Mängel an, die auf der individuellen Verschiedenheit der einzelnen Versuchstiere beruhen. Doch durch geeignete Versuchsanordnung kann es gelingen, diese Streuung ziemlich herabzudrücken. Hinzu kommt vor allem, daß es für Strophanthin nicht möglich ist, was für Atropin[2]), Muskarin[3]), Akonitin[4]) und andere Stoffe Führer und seinen Schülern gelang, unter Auswaschung mehrere Versuche am gleichen Objekt auszuführen. Während es möglich ist, zur Bestimmung von Atropinlösungen z. B. 20 und mehr Versuche am gleichen isolierten Froschherzen auszuführen, versagt diese Methode bei Strophanthin vollständig, was allerdings nach den Arbeiten Straubs[5]) zu erwarten war.

Straub hat eine Methode der Strophanthinbestimmung am Eskulentenherzen ausgearbeitet und empfiehlt diese Froschart. Wir ziehen das Herz von Temporarien vor. Bei unseren vergleichenden Versuchen an beiden Froscharten zeigte es sich zunächst, daß die Herzen von Temporarien wesentlich empfindlicher als die von Eskulenten auf Strophanthineinwirkung reagieren. Die Empfindlichkeit der Temporarien ist die zehnfache der Eskulenten. Zwar ist es ein Vorteil der Eskulentenherzen, daß sich bei ihnen das Strophanthin schon durch Ringerlösung wieder auswaschen läßt. Dafür haben Temporarien den Vorteil, daß

1) H. Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin und Wien 1911, S. 552.
2) J. de Dios Fernandez, Dieses Archiv 1927, Bd. 127, S. 199.
3) H. Führer, Ebenda 1908, Bd. 59, S. 179.
4) W. Brandt, Ebenda 1930, Bd. 156, S. 203.
5) W. Straub, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 395.

sich der Augenblick des systolischen Stillstandes ganz scharf ausprägt und daß sich deshalb die »Vergiftungszeit« — d. i. die Zeit von der Einwirkung des Strophanthins bis zum systolischen Stillstand —, die uns als Maßstab diente, genau bestimmen läßt.

An Temporarien stellten wir verschiedene Versuche an, um das Strophanthin auszuwaschen und einen neuen, exakten Versuch am gleichen Herzen durchführen zu können. Zuerst versuchten wir Alkohol, Methanol und Azeton in solchen Konzentrationen, die auf das isolierte Herz nicht mehr lähmend wirken. Aber es gelang uns nicht, das Herz wieder zum Schlagen zu bringen. Von anderen Überlegungen ausgehend, brachten wir gleich nach der Vergiftung mit Strophanthin Adrenalin in das Herz. Auch dies hatte keinen Erfolg. Eine Arbeit von Fröhlich und Großmann[1]) brachte uns darauf, Kampfer in Verdünnung 1 : 10000 nach dem systolischen Stillstand auf das isolierte Herz einwirken zu lassen. Die beiden Autoren hatten — allerdings bei Eskulentenherzen — diese wieder zu vollkommen regelmäßigem Schlagen gebracht. Bei Temporarien zeigte sich keinerlei derartige Wirkung. Wir führen die Ergebnisse der beiden Verfasser darauf zurück, daß Eskulentenherzen spontan nach dem durch Strophanthin bedingten systolischen Stillstand wieder zu schlagen beginnen. Wir versuchten dann noch Cardiazol und brachten dadurch auch bei Temporarien das strophanthinvergiftete Herz regelmäßig zum Schlagen. Aber ein zweiter exakter Strophanthinversuch war an diesen Herzen nicht mehr durchzuführen.

Schon Werschinin[2]) fand wie wir, daß Temporarien am Williamsschen Apparat zehnmal empfindlicher auf Strophanthin reagieren als Eskulenten. Auch Holste[3]) gebrauchte zu seinen Versuchen Temporarien. Von späteren Untersuchern wandte dagegen Gros[4]) wie Straub Eskulenten an. Zu unseren Versuchen waren unbedingt Temporarien erforderlich, da uns nur mit ihnen exakte Vergleichungsversuche gelangen. Die Frösche waren im Herbst gesammelt worden und stammten aus verschiedenen Gegenden Deutschlands. Jede Sendung war auf ihre Strophanthinempfindlichkeit geprüft, bevor die Tiere zu vorliegenden Versuchen verwandt wurden. Das Gewicht der Frösche schwankte zwischen 27 und 58 g.

Zur Prüfung diente kristallisiertes g-Strophanthin Thoms der chemischen Fabrik Güstrow, die heute allein in Deutschland das kri-

1) Fröhlich und Großmann, Dieses Archiv 1928, Bd. 129, S. 52.
2) N. Werschinin, Ebenda 1909, Bd. 60, S. 331.
3) A. Holste, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 435.
4) O. Gros, Ebenda 1913, Bd. 71, S. 372.

stallisierte Produkt aus Gratussamen herstellt. Das Strophanthin wurde in Pulverform bezogen und in Alkohol-Glyzerinlösung im Eisschrank bei 5° C vorrätig gehalten (Strophanthin 0,1 g, Alkohol abs., Glyzerin aa 2,0 ccm, Aqua dest. ad 20,0 ccm). Das Strophanthin wurde in dem Alkohol aufgelöst und dann das mit Aqua dest. vermischte Glyzerin zur besseren Konservierung zugesetzt. Die Stammlösung wurde dreimal angesetzt, im März 1929, im November 1929 und im Januar 1930. Die Stammlösung zeigte nach 3 Monaten keinerlei Abnahme ihrer Wirksamkeit; aus ihr wurde mit Ringerlösung jede Woche eine Verdünnung 1 : 1000 hergestellt, aus der die zum Gebrauch nötigen schwachen Konzentrationen täglich frisch bereitet wurden. Versuche, die Haltbarkeit von Strophanthinlösungen über einen längeren Zeitraum unter verschiedenen Bedingungen zu prüfen, sind zur Zeit in unserem Institut im Gange. — Die Versuche wurden unternommen von Anfang Juni 1929 bis Mitte August 1929 und von Anfang Oktober 1929 bis März 1930.

Nach der Angabe von früheren Autoren, insbesondere von Straub und Führer, sollen Versuche auch an isolierten Froschherzen möglichst während der Wintermonate durchgeführt werden. Wir machten unsere Versuche in zwei Abschnitten: im Sommer und im Winter, um uns selbst davon zu überzeugen, inwieweit ein jahreszeitlicher Unterschied bemerkbar ist. Die Versuche wurden im Sommer in den Vor- und Nachmittagsstunden ausgeführt bei einer Temperatur von 18—26° C. Stieg die Temperatur über 25°, so wurden die Versuche abgesetzt, da eine deutliche Schädigung der Versuchsherzen festzustellen war. Im Winter fanden die Versuche in einem ofengeheizten Raum statt bei einer Temperatur von 18—23° C. Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Durchschnittszahlen der gesamten Versuche im Sommer- und Winterabschnitt.

Tabelle 1.

Bei einer Konzentration von	ergab sich ein systolischer Stillstand nach Minuten		Durchschnittszahl der Versuche	
	Sommer	Winter	Sommer	Winter
1 : 100000	7,4	6,7	13	15
1 : 200000	9,6	9,8	10	15
1 : 400000	14,0	12,4	3	10
1 : 500000	18,2	13,5	12	10
1 : 600000	—	18,5	0	7
1 : 800000	34,0	25,0	2	16
1 : 1000000	62,4	27,8	7	14

Es zeigte sich also, daß im Sommer der systolische Stillstand des Herzens im allgemeinen verzögert war. Während diese Verzögerung bei

den starken und mittleren Konzentrationen gar nicht oder kaum in Erscheinung trat, zeigte sich bei den schwachen Konzentrationen eine sehr deutliche Verlangsamung, so daß eine exakte Prüfung damit nicht in Frage kam. Wie noch weiter unten klargelegt wird, kommt eine Vergleichung mit sehr schwachen Verdünnungen auch aus anderen Gründen nicht in Frage. Überraschend war, daß der systolische Stillstand im Sommer verzögert war; bei einer durch die Jahreszeit und Temperatur hervorgerufenen Schädigung des Froschherzens hätte man eher vermuten können, daß das Herz den Einwirkungen des Giftes früher erliegt.

Nun wurde der direkte Einfluß der Temperatur auf das Ergebnis der Versuche geprüft. Zur Vergleichung herangezogen wurden die Konzentrationen 1 : 100000, 1 : 200000, 1 : 500000, da bei diesen eine genügend große Anzahl von Versuchen bei wechselnden Temperaturen gemacht worden war.

Tabelle 2.

Temperatur in °C	Herzstillstand nach Minuten bei 1 : 100000	bei 1 : 200000	bei 1 : 500000
18	8,5	12,0	—
19	6,0	10,6	28,0
20	7,0	9,0	13,0
21	6,3	8,0	—
22	6,7	9,9	13,9
23	6,3	9,0	14,0
24	9,0	7,0	10,0
25	7,0	—	12,0
26	4,5	4,6	9,0

Aus diesen Versuchsreihen ergibt sich, daß direkte Schädigung der Herztätigkeit erst bei Temperaturen über 25° stattfindet und daß alle Versuche, die diese Grenze überschreiten, unbrauchbar sind. Das Optimum scheint bei Temperaturen von 20—23° zu liegen. Bei diesen Temperaturen wurden die Vergleichungsversuche dann ausgeführt. Eine weitere Frage, die bei etwa bestehendem Froschmangel ziemlich akut wird, ist die, ob sich das Gewicht der Frösche — besonders größere Abweichungen desselben — störend auf das Ergebnis bemerkbar macht. Auch war die Frage des verschiedenen Verhaltens männlicher und weiblicher Frösche zu beachten, nachdem ja die letzteren durch den verschiedenen Umfang ihrer Eierstöcke ein veränderliches Gewicht haben. Bei den folgenden Versuchsreihen wurden bereits Ergebnisse ausgeschaltet, die infolge zu hoher Temperaturen anormale Werte ergaben.

Tabelle 3.

Gewicht der Frösche in g	Herzstillstand in Minuten bei einer Konzentration von					
	1 : 200000		1 : 500000		1 : 1000000	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
25—30	—	9	—	—	—	—
31—35	9	—	12	17,5	26	17
36—40	9	10,5	10	13,5	—	—
41—45	9	9,7	15	18	31	—
46—50	9	9,5	—	—	—	—
51—60	—	—	—	—	29	24,9
61—70	—	—	—	—	—	27

Hieraus ergibt sich, daß, sofern man stärkere Strophanthinlösungen vergleicht, die durch verschiedenes Gewicht und verschiedenes Geschlecht der Versuchstiere bedingten Änderungen der Ergebnisse nicht erheblich sind. Aber auch bei schwächeren Konzentrationen, abwärts von 1 : 500000, läßt sich nicht beurteilen, ob durch geändertes Gewicht oder Geschlecht gesetzmäßige Verschiedenheiten hervorgerufen werden, etwa in dem Sinne, daß höhergewichtige Tiere längere Zeit den Einwirkungen des Strophanthins standhalten. Hierin scheint ein besonderer Vorzug der Methode am isolierten Herzen gegenüber der Injektionsmethode am ganzen Frosch zu liegen. Wie Holste[1]) hervorhebt — er führte seine Versuche am isolierten Herzen an dem Apparat von Williams durch —, scheinen am ganzen Frosch die Veränderungen der Ergebnisse bei höhergewichtigen Tieren vor allem an der verschiedenen Resorption der eingeführten Strophanthinmengen zu liegen. Dies ergab sich auch aus unseren Versuchen am ganzen Frosch, worüber weiter unten berichtet wird.

In diesem Zusammenhang fragte es sich, ob überhaupt das Gewicht des ganzen Frosches und das des isolierten Froschherzens in einem gesetzmäßigen Zusammenhang stehen. Wir untersuchten zu diesem Zwecke aber nur die Herzen von männlichen Grasfröschen. Die Herzen wurden getrocknet und dann gewogen. Vorhof und Bulbus wurden dabei mitgewogen.

Tabelle 4.

Gewicht der Frösche in g	Gewicht der Froschherzen in mg
31—35	23,3
36—40	30,0
41—45	37,3
46—50	42,5
51—55	55,0

1) A. Holste, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1914, Bd. 15, S. 385.

Nach dieser Tabelle stehen also Gewicht des Tieres und Herzgewicht fast in einem direkten proportionalen Verhältnis.

Nun war noch die Frage der Genauigkeit der gewonnenen Ergebnisse zu prüfen. Temperatur, Gewicht, Geschlecht und Art der Versuchstiere sind bereits besprochen worden. Es muß also noch das Optimum der Stärke der Strophanthinlösungen geprüft werden. Da es sich um Versuche am überlebenden Organ handelt, wird es nie gelingen, den Unterschied der einzelnen Individuen auszuschalten. Aber unsere Versuche haben doch gezeigt, daß bei bestimmten Konzentrationen die Ergebnisse am genauesten werden. Es wurden geprüft Strophanthinlösungen in Verdünnungen von 1 : 100000 bis 1 : 2 Millionen. Dabei wurde bei jeder Konzentration angegeben, wann der früheste und späteste systolische Herzstillstand erreicht wurde.

Tabelle 5.

Bei einer Konzentration von	Der früheste systolische Herzstillstand nach Minuten	Der späteste systolische Herzstillstand nach Minuten
1 : 100000	5	9
1 : 200000	7	14
1 : 400000	10	13
1 : 500000	8	21
1 : 600000	13	25
1 : 800000	12	43
1 : 1000000	16	44
1 : 1600000	48	125
1 : 2000000	64	249

Es wurden hierbei nur Winterresultate berücksichtigt. Die starken Konzentrationen ergeben Streuungswerte, die bei 1 : 200000 gerade das Doppelte erreichen, während bei den schwachen der Unterschied zwischen spätestem und frühestem Herzstillstand immer größer wird und bei der Konzentration 1 : 2 000 000 das Vierfache beträgt. Es empfiehlt sich also, bei vergleichenden Bestimmungen von Strophanthinlösungen immer solche Verdünnungen zu gebrauchen, die einer Verdünnung 1 : 100000 bis 1 : 400000 von g-Strophanthin entsprechen. Am besten ist es, wenn man Strophanthinlösungen wählt, die einen Stillstand zwischen 10 und 20 Minuten bewirken.

Schon Schmiedeberg[1]) empfiehlt die vergleichende Untersuchung von Herzgiften am isolierten Froschherzen. Allerdings benutzt er den Blutzirkulationsapparat von Williams. Er glaubt auch, daß man bei besserer Durcharbeitung dieser Methode eine quantitative Bestimmung von Herzgiften damit durchführen könne. Schon er weist darauf hin, daß man durch Anstellung mehrerer Versuche mit gleichen Konzentrationen ziemlich weit auseinanderliegende Minima und Maxima der Zeiten ausgleichen könne. Nach unseren Erfahrungen genügen drei bis vier Versuche von jeder Konzentration, sofern keinerlei abweichende Resultate herauskommen. Fällt einmal ein Versuch vollständig aus der Versuchsreihe heraus, so liegt das an dem betreffenden Versuchstier und dessen individuellen Eigenschaften. Man kann dieses ausgefallene Ergebnis mitrechnen; bei einer größeren Anzahl von Versuchen macht eine solche ausgefallene Zahl nur eine minimale Änderung des Ergebnisses aus.

Wir stellten nun eine Tabelle auf, in der wir den durchschnittlichen Wert jeder Konzentration von g-Strophanthin eintrugen. In dieser Tabelle sind alle Versuche ausgeschieden, die nach unseren oben mitgeteilten Ergebnissen für eine exakte Wertung nicht in Betracht kommen. Diese Vergleichungstabelle erfuhr durch die bei den einzelnen Versuchsreihen immer wieder durchgeführte Vergleichung mit g-Strophanthin nur ganz geringfügige Veränderungen. Praktisch brauchbar ist diese Tabelle jedoch nur in den Wintermonaten.

Vergleichungstabelle.

(Mittel aus sämtlichen Versuchen mit g-Strophanthin.)

Tabelle 6.

Konzentration	Systolischer Herzstillstand nach Minuten	Anzahl der Versuche
1 : 100000	6,9	27
1 : 200000	9,7	29
1 : 400000	11,3	17
1 : 500000	14,6	24
1 : 600000	18,0	14
1 : 800000	24,3	25
1 : 1000000	27,0	25

Diese Zahlen ergeben, auf einer Kurve aufgetragen, annähernd eine gerade Linie. Stärkere Konzentrationen als 1 : 100000 zu nehmen,

1) O. Schmiedeberg, Dieses Archiv 1910, Bd. 62, S. 305.

empfiehlt sich nicht, da hier der systolische Herzstillstand in zu kurzer Zeit eintritt. An Hand dieser Tabelle kann man jetzt eine unbekannte Strophanthinlösung auf ihren wirksamen Gehalt an Strophanthin untersuchen. Man stellt eine Verdünnung der zu untersuchenden Lösung her, die ungefähr einen Herzstillstand nach 10—20 Minuten erzielt. Man macht hintereinander mehrere Versuche von dieser unbekannten Lösung. Dann stellt man am gleichen Froschmaterial und unter gleichen Versuchsbedingungen eine bis zwei Serien von Versuchen mit g-Strophanthin in Verdünnungen von 1 : 100000 bis 1 : 600000 an. Hat man mit obiger Tabelle übereinstimmende Werte gefunden, so kann man daraus durch Interpolieren direkt den Strophanthingehalt der unbekannten Strophanthinlösung ablesen. Man hätte also zur Bestimmung einer Strophanthinlösung folgendes Verfahren einzuschlagen:

1. Man prüft Froschmaterial und Exaktheit der Versuchsbedingungen durch je zwei Versuche mit bekanntem g-Strophanthin in Verdünnungen von 1 : 100000, 1 : 200000, 1 : 400000 (sechs Versuche).

2. Man untersucht die unbekannte Strophanthinlösung durch je drei Versuche in Verdünnungen, die den Vergleichungslösungen von 1 entsprechen (neun Versuche).

3. Eine Serie von Kontrollversuchen mit g-Strophanthin (drei Versuche).

4. Eine Serie der unbekannten Strophanthinlösung (drei Versuche).

5. Eine abschließende Untersuchung einer Kontrollserie mit g-Strophanthin (drei Versuche).

Man muß also im ganzen 24 Versuche anstellen, um zu einer exakten Bestimmung zu kommen, was dann aber vollkommen ausreichend ist. Im Sommer an heißen Tagen und bei großer Sonnenstrahlung kann man so verfahren: Man vergleicht die unbekannte und bekannte Lösung immer direkt hintereinander. So arbeitet man unter vollkommen gleichen Bedingungen und bekommt nach unseren Erfahrungen brauchbare Resultate. Hat man bei einer zu untersuchenden Strophanthinlösung Differenzen gegenüber der angegebenen Wirkungsstärke gefunden, so empfiehlt sich, um den Prozentgehalt der fehlenden Menge genau zu ermitteln, folgendes Verfahren einzuschlagen: Man setzt solange Strophanthin der unbekannten Lösung zu, bis die Strophanthinlösung der angegebenen Wirksamkeit entspricht. Dadurch ist leicht der Prozentgehalt der zu prüfenden Lösung an wirksamem Strophanthin festzustellen. Die Fehlergrenze beträgt, wenn man so verfährt, ± 20%, wenn man zahlreiche Versuche anstellt, kann sie auf ± 10% herabgedrückt werden.

Um die Richtigkeit und Genauigkeit unserer Methode am isolierten Froschherzen nachzuprüfen, wurden noch mit Strophanthinlösungen Kontrollversuche am ganzen Frosch unternommen. Wenn wir auch nur wenig Untersuchungen anstellten, da wir nur unsere am isolierten Froschherzen gewonnenen Resultate nachprüfen wollten, so haben uns auch diese Versuche eine wertvolle Bestätigung unserer Methode gebracht.

Die Kontrollversuche wurden in den Monaten Dezember bis Februar unternommen. Verwendet wurden durchweg männliche Temporarien von 25—33 g. Die Strophanthinlösung, teils $^1/_2$ ccm, teils 1 ccm, wurde den Tieren subkutan in den Brustlymphsack injiziert. Markiert wurde die Zeit, nach welcher die Tiere zum ersten Male Rückenlage ertrugen, und die Zeit des Todes. Als Zeitpunkt des Todes wurde die vollkommene Reflexlosigkeit bei Kneifen mit einer Pinzette angenommen.

Zuerst wurden Versuche mit kristallisiertem g-Strophanthin gemacht. Hierbei zeigte es sich, daß Gaben von $^1/_{200}$ mg und $^1/_{400}$ mg an den Tieren unwirksam waren. Bei Injektion von $^1/_{100}$ mg Strophanthin gingen von sieben Tieren sechs ein. Bei Injektion von $^1/_{50}$ mg und $^1/_{25}$ mg gingen alle Tiere ein. Die Zeit von der Injektion bis zur völligen Reflexlosigkeit dauerte:

bei $^1/_{25}$ mg Strophanthin 104 Minuten im Mittel,
» $^1/_{50}$ » » 161 » » »
» $^1/_{100}$ » » 209 » » »

Die Streuungsunterschiede waren sehr beträchtlich; doch können wir bei unserem kleinen Material nicht entscheiden, ob ein proportionales Verhältnis zwischen Menge des injizierten Giftes und Eintritt der Reflexlosigkeit des Tieres besteht. Es war immerhin möglich, die tödliche Grenzosdis für den Grasfrosch um 30 g mit 0,01 mg anzugeben, was mit früheren Angaben[1]) übereinstimmt.

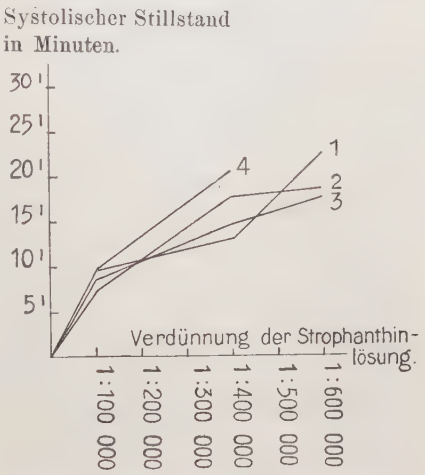
Nach diesen Vorarbeiten konnten wir daran gehen, die im Handel befindlichen Strophanthinlösungen zu untersuchen. Zuerst prüften wir den Unterschied zwischen g-Strophanthin Güstrow und k-Strophanthin Boehringer. Dann wurden sieben verschiedene Handelspräparate geprüft, und zwar sechs von deutschen Firmen und ein ausländisches (tschechoslowakisches) Fabrikat.

Vergleichung von g- und k-Strophanthin.

Wir stellten einander gegenüber das kristallisierte g-Strophanthin der Firma Güstrow und amorphes k-Strophanthin der Firma Boehringer und Söhne, Mannheim, das aus den früher offizinellen Kombé-Strophan-

1) A. Heffter, Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 112.

thussamen gewonnen wird. Beides war uns von den Herstellern dankenswerterweise in reichlicher Menge zur Verfügung gestellt worden. Strophanthin Güstrow untersuchten wir in Lösung frisch angesetzt, etwa 14 Tage angesetzt und etwa 5 Monate alt. Durch die Prüfung am isolierten Herzen wird gezeigt, daß die geprüften Strophanthine ziemlich gleiche Wirksamkeit haben. g-Strophanthin Güstrow hat in 5 Monaten nur ganz wenig von seiner Wirksamkeit eingebüßt. Die Wirksamkeit der verschiedenen Strophanthine gibt anbei in graphischer Darstellung Kurve 2 wieder.



Kurve 2. *1* = Boehringer. *2* = Güstrow (14 Tage alt). *3* = Güstrow (neu). *4* = Güstrow (5 Monate alt).

Nach früheren Untersuchungen Hefftersⁱ) ist amorphes k-Strophanthin am Warmblüter und am ganzen Frosch wesentlich weniger wirksam als g-Strophanthin. Wir untersuchten nun auch beide Strophanthine am ganzen Frosch. Auf Einspritzung von $^1/_{25}$ und $^1/_{50}$ mg Strophanthin gingen bei den zwei Strophanthinarten alle Versuchstiere ein. Bei Einspritzung von $^1/_{100}$ mg g-Strophanthin gingen von sieben Tieren sechs ein. Die Tiere, denen $^1/_{100}$ mg älteres g-Strophanthin injiziert wurde, verendeten alle. Eine Einspritzung von $^1/_{100}$ mg k-Strophanthin Boehringer brachte nur ein Tier zum Tode, während sich bei den anderen keine Wirkung zeigte. Hier hat also das k-Strophanthin wesentlich schwächer gewirkt. Dies dürfte daran liegen, daß das amorphe k-Strophanthin weniger leicht resorbiert wird als das kristallisierte g-Strophanthin. Unerklärlich ist uns aber, wieso Heffter g-Strophanthin am isolierten Herzen zehnmal weniger wirksam als k-Strophanthin fand. Er hatte seine Versuche allerdings an Eskulentenherzen ausgeführt.

Untersuchung der in Ampullen käuflichen Strophanthinlösungen.

Untersucht wurden Fabrikate aus k-Strophanthin:

1. der Firma C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof,
2. der Einhorn-Apotheke Berlin, nach Dr. Bernard.

1) A. Heffter, Therapeut. Monatshft. 1909, S. 45 und Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 40, S. 112.

Aus g-Strophanthin:

1. der Chemischen Fabrik Dr. Hillringhaus & Dr. Heilmann, Güstrow in Mecklenburg,
2. von E. Merck, Darmstadt, Boehringer, Mannheim, Knoll, Ludwigshafen,
3. der Hageda Berlin,
4. der Firma Tosse & Co., Hamburg,
5. » » Dr. Heisler & Co., Chrast (Tschechoslowakei).

Die Ampullen wurden teilweise von den Fabriken selbst, teils von einer Bonner und einer Münchener Apotheke bezogen. Von der Apotheke in München konnten wir Fabrikate bekommen, von denen sich nachweisen ließ, daß sie bereits längere Zeit gelagert hatten. An ihnen war festzustellen, ob mit einer längeren Aufbewahrung eine Verminderung der Wirksamkeit der Strophanthinlösungen verbunden war. Mit sämtlichen Fabrikaten wurden noch Kontrollversuche am ganzen Frosch angestellt, die mit den Versuchen am isolierten Herzen bemerkenswerterweise völlig übereinstimmten. Wir führen jetzt die Ergebnisse der Prüfung der einzelnen Fabrikate auf, ohne die Namen der Firmen anzugeben. Auch ist die Reihenfolge nicht die gleiche, in der die Firmen oben aufgeführt sind.

Sorte 1.

Von den Ampullen der Sorte 1 wurden solche untersucht, die aus einer Bonner und einer Münchener Apotheke bezogen waren. Die aus München hatten bereits eine Lagerzeit von ungefähr 7 Monaten hinter sich. Die Ampullen aus Bonn entsprachen der angegebenen Wirksamkeit, während bei den Ampullen aus München eine Wertverminderung um $^1/_3$ eingetreten war. Die lange Lagerzeit hat hier also doch schädigend gewirkt.

Sorte 2.

Untersucht wurden Ampullen

a) bezogen von einer Bonner Apotheke,
b) bezogen von einer Münchener Apotheke,
c) direkt von der Fabrik bezogen,
d) aus einer Bonner Apotheke bezogen.

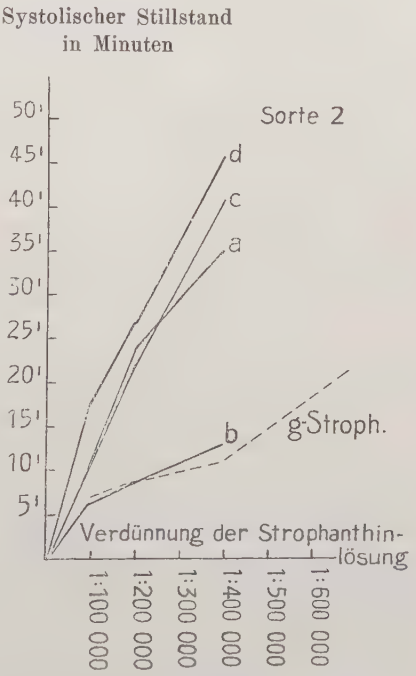
Die Ampullen stammen nach Angabe aus verschiedenen Fabrikationsjahren. Die Sorte b ist nach einem älteren Verfahren sterilisiert, während a, c und d nach einem neueren Verfahren keimfrei gemacht worden sind. Es wurden bei unseren Versuchen folgende Ergebnisse erzielt, die in Tabelle 7 niedergelegt sind.

Tabelle 7.

Der Ampullen-inhalt wurde verdünnt auf	Systolischer Herzstillstand in Minuten							
	Strophanthin Sorte 2 in Ampullen							
	a (Bonn)		b (München)		c (Fabrik)		d (Bonn)	
	1. Amp.	2. Amp.	1. Amp.	2. Amp.	1. Amp.	2. Amp.	1. Amp.	2. Amp.
1 : 50	13,0	10,6	7,0	6,5	9,5	12,0	15,5	17,0
1 : 100	25,5	21,0	9,7	9,0	23,5	25,5	28,5	26,0
1 : 200	53,6	35,0	18,6	13,5	36,0	46,0	48,0	42,6

Wir sehen hieraus die interessante und für die Sicherheit unserer Methode sprechende Tatsache, daß die drei Sorten a, c, d, die nach Angabe der Fabrik aus einem Fabrikationsverfahren stammen, bei unseren Versuchen eine weit geringere Wirksamkeit ergaben als die Sorte b. Die Sorte b entspricht ihrem angegebenen Wirkungswert. Sorte a und c würden ungefähr der Hälfte des angegebenen Wirkungswertes entsprechen, während Sorte d nur etwa $^1/_3$ ihrer Wirksamkeit hat. Die Sorten a, c und d sind im Autoklaven sterilisiert, b im Dampftopf. Strophanthin scheint also durch Erhitzen im Überdruck teilweise zersetzt zu werden, was sich auch durch spätere Versuche als richtig herausgestellt hat. Lange Lagerung kann an der Wertverminderung nicht schuld sein, da gerade Sorte b die längste Lagerzeit durchgemacht hat. Von den Sorten a, c und d war die Lagerzeit nicht in Erfahrung zu bringen; doch dürfte wohl c die kürzeste Zeit gelegen sein. Ein anschauliches Bild der verschiedenen Wirkungen des Strophanthins Sorte 2 gibt eine graphische Darstellung, die anbei folgt.

Auch bei Kontrollversuchen am ganzen Frosch zeigten a, c und d starke Wertverminderung, während b vollkommen normales Verhalten zeigte.



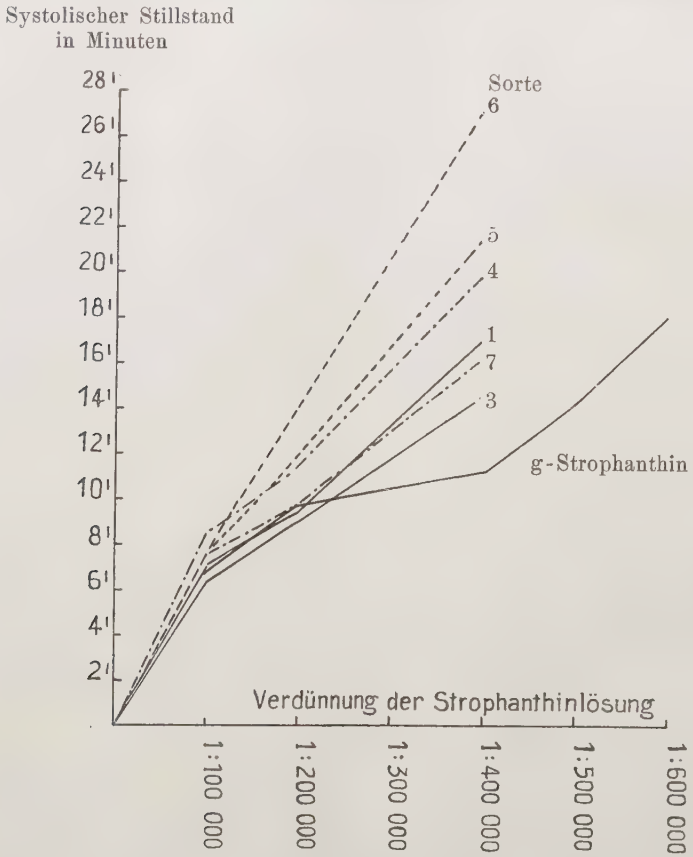
Kurve 3.

Sorte 3.

Je eine Ampulle aus München und Bonn entsprachen der angegebenen Wirksamkeit.

Sorte 4.

Geprüft wurden drei Ampullen, bezogen von Bonn. Der Wirkungswert des Ampulleninhaltes ist nur wenig geringer als angegeben.



Kurve 4. Die Strophanthinlösungen des Handels.

Sorte 5.

Die Präparate wurden bezogen von einer Bonner Apotheke und direkt von der Fabrik. Die Strophanthinlösung ist um fast $^1/_3$ schwächer als angegeben.

Sorte 6.

Die Ampullen stammen direkt von der Fabrik und von einer Bonner Apotheke. Hier beträgt die Wertverminderung mehr als $^1/_3$.

Sorte 7.

Bezogen von der Firma direkt. Das Präparat entspricht den Angaben.

Von sieben untersuchten Strophanthinlösungen des Handels entsprachen nur vier der angegebenen Wirksamkeit, während drei eine deutliche Wertverminderung aufwiesen. Worauf im einzelnen die Wertverminderung zurückzuführen ist, wird sich schwer feststellen lassen. Neben dem bereits erwähnten Sterilisationsverfahren und der langen Lagerzeit kommt eventuell noch eine Schädigung des Strophanthins durch Alkaliabgabe der Ampullengläser in Betracht. Untersuchungen darüber sind an unserem Institut noch im Gange. Die beifolgende Kurve 4 veranschaulicht in graphischer Darstellung die verschiedene Wirksamkeit der Strophanthinlösungen des Handels mit Ausnahme der Sorte 2, die in Kurve 3 gezeigt wurde.

Zusammenfassung.

1. Es wurde ein Verfahren ausgearbeitet zur pharmakologischen Gehaltsbestimmung von Strophanthinlösungen am isolierten Herzen von Temporarien.

2. Das Verfahren am isolierten Herzen wurde durch Versuche mit Injektion von Strophanthinlösungen am ganzen Frosch auf seine Exaktheit nachgeprüft.

3. Temporarienherzen sind empfindlicher gegen Strophanthin als die von Eskulenten und können zur pharmakologischen Bestimmung besser verwendet werden. Zu dem Verfahren können auch weibliche Tiere benutzt und die Versuche das ganze Jahr hindurch durchgeführt werden.

4. Amorphes k- und kristallisiertes g-Strophanthin wurden miteinander verglichen und, entgegen früheren Angaben, am isolierten Temporarienherzen keine größeren Unterschiede gefunden.

5. Mit diesem Untersuchungsverfahren wurden sieben in Ampullen käufliche Strophanthinlösungen des Handels auf ihre Wirksamkeit geprüft und dabei weitgehende Unterschiede festgestellt.

Zum Schluß möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. et phil. Führer meinen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für die vielen Ratschläge und Anregungen, die er mir bei der Ausführung der Arbeit in seinem Institut gegeben hat.

Zum Schluß möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. et phil. Führer, meinen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für die vielen Ratschläge und Anregungen, die er mir bei Ausführung der Arbeit in seinem Institut gegeben hat.

Lebenslauf.

Ich, Hans Fasching, wurde am 10. Dezember 1905 als Sohn des Apothekenbesitzers Hans Fasching und seiner Gattin Gertraud, geb. Zorn, in Dillingen a. d. Donau, Reg.-Bez. Schwaben, geboren. Ab 1915 besuchte ich das Ludwigs- und später das Wittelsbacher Gymnasium in München und erlangte dort 1924 das Reifezeugnis. Mein medizinisches Vorexamen bestand ich im Juli 1927 in Würzburg, mein medizinisches Staatsexamen im Juni 1930 in Bonn.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.